

10/541204  
50/204

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

Rec'd PCT/PTO 05 JUL 2005

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 7 月 22 日 (22.07.2004)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/060851 A1

(51) 国際特許分類: C07C 67/317, 69/74, C07B 61/00

1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 - 1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/000018

(74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 6 号共同ビル Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2004 年 1 月 7 日 (07.01.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2003-001300 2003 年 1 月 7 日 (07.01.2003) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 第一製薬株式会社 (DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1038234 東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 谷 雄一郎 (TANI, Yuichiro) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 - 1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 中山 敬司 (NAKAYAMA, Keiji) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 - 1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 櫻谷 憲司 (SAKURATANI, Kenji) [JP/JP]; 〒1348630 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 - 1 3 第一製薬株式会社東京研究開発センター内 Tokyo (JP). 佐藤 耕司 (SATO, Koji) [JP/JP]; 〒

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

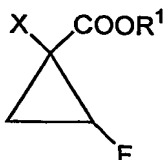
添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

WO 2004/060851 A1

(54) Title: PROCESS FOR REDUCTIVE DEHALOGENATION

(54) 発明の名称: 還元脱ハロゲン化方法



(1)

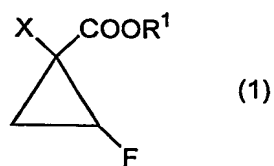
(57) Abstract: A process for production of 2-fluorocyclopropane-1-carboxylic esters, characterized by reacting a compound represented by the general formula (1) with a reducing agent in the presence of a phase transfer catalyst: (1) [wherein X is chloro, bromo, or iodo; and R¹ is alkyl having 1 to 8 carbon atoms, aryl having 6 to 12 carbon atoms, alkenyl having 2 to 8 carbon atoms, or aralkyl composed of aryl having 6 to 12 carbon atoms and alkylene having 1 to 6 carbon atoms]. According to the process, the reaction time of dehalogenation can be remarkably shortened.

[続葉有]



(57) 要約:

式 (1) :



[式中、Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し；R<sup>1</sup>は、炭素数1～8のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数2～8のアルケニル基、または炭素数6～12のアリール基と炭素数1～6のアルキレン基とから構成されるアラルキル基を意味する。] で表わされる化合物に、相間移動触媒の存在下、還元剤を反応させることを特徴とする、2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステル製造方法。

本発明の製造方法により、脱ハロゲン化反応の反応時間を大幅に短縮することができる。

## 明 細 書

## 還元的脱ハロゲン化方法

## 技術分野

本発明は、医薬および農薬として優れた化合物の製造に有用なフルオロシクロプロパン類の製造方法に関する。

## 背景技術

ニューキノロン系の合成抗菌薬の中で、1, 2-シス-2-フルオロシクロプロピル基を1位の置換基として有するキノロン誘導体は、強い抗菌活性と高い安全性を兼ね備えており優れた合成抗菌剤として期待されている。この1, 2-シス-2-フルオロシクロプロピル基を構築するために1, 2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸が有用である。この化合物は、1-クロロ-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルをジメチルスルホキシド中、水素化ホウ素ナトリウム存在下で脱クロル化することにより製造されている（特開平6-157418号公報）。しかし、この脱クロル化反応には、工業的製造を想定して攪拌操作に攪拌羽根を使用すると、反応終了までに数日間を要するという問題点があり、反応時間を短縮した簡便な製造方法の確立が望まれていた。また、ジメチルスルホキシドは、反応中に悪臭の原因となるジメチルスルフィドを発生し、環境への悪影響が問題となっていた。

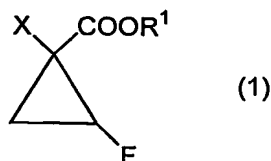
そこで、本発明は、1-ハロゲン-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルを効率良く脱ハロゲン化して、工業的製造装置にも適用可能な、2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの製造方法を提供することを目的とする。

## 発明の開示

本発明者は、1-ハロゲン-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの脱ハロゲン化反応について鋭意検討した結果、1-ハロゲン-2-フル

オロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルを、相間移動触媒を存在させた二相系下、還元剤と反応させることにより、工業的スケールにも対応可能な、2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの製造方法を見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は、下記式(1)：



[式中、Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し；R<sup>1</sup>は、炭素数1～8のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数2～8のアルケニル基、または炭素数6～12のアリール基と炭素数1～6のアルキレン基とから構成されるアラルキル基を意味する。]で表わされる化合物に、相間移動触媒の存在下、還元剤を反応させることを特徴とする、2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステル(2)の製造方法を提供するものである。相間移動触媒を使用することにより、1-ハロゲン-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルを含む有機相と還元剤を含む水相との二相反応を効率よく行うことが可能となる。

#### 発明を実施するための最良の形態

式(1)中、Xは、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し、塩素原子が好ましい。

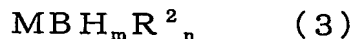
R<sup>1</sup>は、炭素数1～8のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数2～8のアルケニル基、または炭素数6～12のアリール基と炭素数1～6のアルキレン基とから構成されるアラルキル基を意味する。炭素数1～8のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等を挙げることができる。炭素数6～12のアリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基等が挙げられる。当該アリール

基は、さらにメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロプル基、ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基等の炭素数1～6のアルキル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基等の炭素数1～6のアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、カルボキシ基等で置換されていてもよい。炭素数2～8のアルケニル基としては、例えば、ビニル基、1-イソプロペニル基等が挙げられる。炭素数6～12のアリール基と炭素数1～6のアルキレン基とから構成されるアラルキル基としては、例えば、ベンジル基、フェネチル基等が挙げられる。アラルキル基を構成するアリール基は、さらに上記炭素数1～6のアルキル基、上記炭素数1～6のアルコキシ基、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、アミノ基、水酸基、カルボキシ基等で置換されていてもよい。

$R^1$ としては、炭素数1～8のアルキル基が好ましく、メチル基、エチル基、ブチル基、*sec*-ブチル基または*tert*-ブチル基がより好ましく、*tert*-ブチル基が特に好ましい。 $R^1$ が*tert*-ブチル基の場合には、副生成物（1-クロロ-2-フルオロ-1-ヒドロキシメチルプロパン）の生成が抑制される効果が認められる。

化合物（1）は、例えば、特開平5-301827号公報に記載の方法により、1-クロロシクロプロパン-1，2-ジカルボン酸-1-*tert*-ブチルエステルから簡便に合成できる。

本発明の製造方法で使用する還元剤としては、次の式（3）



で表わされる化合物を用いることができる。ここで、Mは、リチウム、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属原子を表わす。 $R^2$ は、水素原子、シアノ基、アルコキシ基またはアシルオキシ基を表わす。アルコキシ基としては、前記炭素数1～6のアルコキシ基が好ましい。アシルオキシ基としては、アルキルカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基またはアラルキルカルボニルオキシ基を挙げることができる。これらのアルコキシ基またはアシルオキシ基は、さらにハロゲン原子等で置換されていてもよい。アルコキシ基またはアシルオキシ基としては、具体的には、アセチルオキシ基、トリフルオロアセチルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ベンジルカルボニルオキシ基が挙げられる。また、N-イソブ

チルオキシカルボニルプロリルオキシ基、N-ベンジルオキシカルボニルプロリルオキシ基等であってもよい。mは、1～4の整数を表わし、nは、0～3の整数を表わし、かつ、mとnとの和は4である。

化合物(3)としては、通常は、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素亜鉛、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルコキシホウ素ナトリウム等から選択して使用することができるが、水素化アルコキシホウ素ナトリウムのアルコキシ基としては炭素数1～6のものが好ましく、水素化ホウ素ナトリウムが特に好ましい。

還元剤は、式(1)で表わされる化合物に対して、1.0～10.0当量の範囲で使用することが好ましく、1.5～3.5当量の範囲で使用することがより好ましい。

本発明の製造方法で使用する相間移動触媒としては、テトラエチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムヨージド、テトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェート、トリオクチルメチルアンモニウムクロリド等の四級アンモニウム塩、テトラブチルホスホニウムクロリド、テトラブチルホスホニウムブロミド等の四級ホスホニウム塩、クラウンエーテル等を挙げることができる。これらのうちでは四級アンモニウム塩が好ましく、四級アンモニウム塩としては、トリオクチルメチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド、テトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェートが好ましく、トリオクチルメチルアンモニウムクロリドが特に好ましい。四級ホスホニウム塩を使用するときは、テトラブチルホスホニウムクロリドが好ましい。

相間移動触媒は、式(1)で表わされる化合物に対して、モル数で1.0～30%の範囲で使用することが好ましく、10～20%の範囲で使用することがより好ましい。

反応溶媒としては、水と次に示す溶媒を組み合わせ使用することが好ましい。溶媒としては、ジアルキルエーテル(ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチルt-ブチルエーテル、エチルt-ブチルエーテル、メチルn-ブチ

ルエーテル、エチル $n$ -ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル等)等のエーテル系溶媒；トルエン、ベンゼン等の芳香族溶媒；酢酸エチル等のエステル系溶媒；テトラヒドロフラン、アセトニトリル、 $N$ 、 $N$ -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アルコール等の極性溶媒；ヘキサン、ヘプタン、オクタン、シクロヘキサン等の脂肪族溶媒等を使用することができるが、非極性溶媒が好ましく、ジイソプロピルエーテル、メチル $t$ -ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル、トルエン、ヘキサン、ペプタン、オクタンまたはシクロヘキサンがより好ましく、メチル $t$ -ブチルエーテルまたはヘプタンが特に好ましい。また、2種以上の溶媒を混合して使用してもよい。反応速度、溶解性、化合物(2)におけるジアステレオマーの生成比等の点からメチル $t$ -ブチルエーテルまたはヘプタンが好適である。水と溶媒との混合比は、1:8~1:1の範囲であることが好ましく、1:4~1:1の範囲であることがより好ましい。溶媒量は、全量で式(1)で表される化合物に対して、1~5 (v/w)の範囲であることが好ましく、2~4 (v/w)の範囲であることがより好ましい。

なお、反応溶媒として水のみを使用することもでき、また、希塩酸や水酸化ナトリウム水溶液を使用することもできる。

本発明の製造方法では、相間移動触媒の存在下、還元剤を1~24時間反応させることにより化合物(2)を製造することができる。使用する溶媒の種類によっては数時間で反応を完結することもできる。

反応は、5~60℃の温度範囲にて行うことができるが、10~50℃の温度範囲にて行うことが好ましく、15~30℃の温度範囲で行うことが特に好ましい。また、反応に際して発熱量が多い場合には冷却下に実施することが望ましい。

反応終了後、化合物(2)は、通常実施される方法に従って反応混合物より採取される。例えば、分液操作により無機物を水層として分離して除き、有機層の溶媒を留去することにより得られる。得られた目的物は、必要に応じて蒸留またはクロマトグラフィーによりさらに精製することができる。かかる手順により化合物(2)を得ることができる。

化合物(2)の2位のフッ素原子と1位のカルボン酸部分の配置は、シクロブ

ロパン環の面に対して同じ側に存在するもの（シス体）と異なる側に存在するもの（トランス体）の２種がある。本発明の製造方法では、シス体とトランス体との比が 87 : 13 ~ 97 : 3 の範囲で生成する。従って、本発明の製造方法は、ニューキノロン系合成抗菌剤の合成中間体となる 1, 2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸の製法として特に優れている。本発明の方法ではトランス体の含有率が反応開始前の含有率よりも低下し、反応後の反応混合物中のシス体の含有率が増加しており、本発明の方法によって目的とするシス体を有利に得ることができる。

1, 2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸は、本発明の製造方法によって得られた、ジアステレオマーの混合物である 2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルを 2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸に誘導した後、一般的な方法により光学分割することによって製造することができる。

光学分割は、優先晶出法、ジアステレオマー法、酵素法、クロマトグラフィー法等によって実施することができる。具体的には、例えば、2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルを加水分解した後、その加水分解生成物（ラセミ体）に光学分割剤を反応させて、2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸の光学活性体と光学分割剤とのジアステレオマー塩の混合物を得、次いで所望のジアステレオマー塩を析出等させて分離した後、分離したジアステレオマー塩をアルカリ処理することにより行われる。次いで、得られた光学活性体を単離する。

なお、エステル化合物は蒸留操作によってシス体とトランス体とに分離することができるため、予め蒸留操作によってトランス体を除いたエステル化合物を得、次いで当該エステル化合物を加水分解して得られるカルボン酸化合物を使用することにより、光学分割の効率を高めることができる。

光学分割剤としては、（+）および（-）-N-ベンジル- $\alpha$ -メチルベンジルアミン、（+）および（-）- $\alpha$ -メチルベンジルアミン、（+）および（-）- $\alpha$ -エチルベンジルアミン、（+）および（-）-（p-トリル）エチルアミン、（+）および（-）-フェニル-2-（p-トリル）エチルアミン、（+）



）および（－）－エリトロ－２－アミノ－１，２－ジフェニルエタノール、（＋）および（－）－１－（１－ナフチル）エチルアミン、（＋）および（－）－シス－２－（ベンジルアミノ）シクロヘキサンメタノール、（＋）および（－）－ $\alpha$ －メチル－*p*－ニトロベンジルアミン等を使用することができ、目的とする２－フルオロシクロプロパン－１－カルボン酸の光学活性体に応じて適宜選択して用いることができる。

光学分割剤は、ジアルキルエーテル中で反応させることが好ましく、ジアルキルエーテルとしては、メチル *t*－ブチルエーテル、エチル *t*－ブチルエーテル、メチル *n*－ブチルエーテル、エチル *n*－ブチルエーテル、シクロペンチルメチルエーテル等が挙げられ、中でもメチル *t*－ブチルエーテルが好ましく用いられる。

ジアステレオマー塩のアルカリ処理には、通常、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属炭酸塩、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等のアルカリ金属炭酸水素塩等の塩基が用いられる。

## 実施例

以下実施例を挙げて本発明を説明するが、本発明はこれら実施例に何ら限定されるものではない。

### 実施例 1

#### ２－フルオロシクロプロパン－１－カルボン酸 *t*－ブチル（２a）の製造－１

１－クロロ－２－フルオロシクロプロパン－１－カルボン酸 *t*－ブチル（第三級ブチルエステル；シス／トランス＝６２／３８、本願明細書においては１位のハロゲン原子の有無に関わらず、フッ素原子とカルボン酸エステル部分とがシクロプロパン環に対して同じ側にあるものをシスという；０．９７ｇ、５．０mmol）とテトラブチルアンモニウムブロミド（１６１mg、１０mol％）とをメチル *t*－ブチルエーテル（１．９４mL）に溶解して４０℃に加温した溶液に、水素化ホウ素ナトリウム水溶液（濃度：１ｇ／２．６mL、１．４５mL）を攪拌羽根で攪拌しながらゆっくり添加した。添加後、４０℃にて２０時間攪拌羽根

で攪拌した後、反応混合物に水を加えた。ジイソプロピルエーテルを加えて抽出し（30 mL×3）、標題化合物（2a）424 mg（高速液体クロマトグラフィー定量値、収率53%）を含むジイソプロピルエーテル溶液を得た。HPLC分析条件；カラム：MERCK Chromorith Performance RP-18 100-4.6mm、移動相：pH4.2リン酸緩衝液／アセトニトリル＝70／30、流速：1.0 mL/min、検出波長：220 nm。また、ガスクロマトグラフィーにて分析したところ〔分析条件；検出器：FDI、columu Glscience NEUTRA BOND-5、30 m×0.25 mm、試料気化室温度：250℃、検出部温度：250℃、キャリアーガス：窒素（80 kPa）、水素（60 kPa）、空気（50 kPa）〕、シス/トランス＝95/5であった。

#### 実施例2

##### 2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 t-ブチル（2a）の製造-2

反応溶媒としてメチル t-ブチルエーテルの代わりにヘキサンを用いる以外は実施例1と同様の操作を行い、40℃にて6時間攪拌した。その後、実施例1と同様の処理を行い、化合物（2a）のジイソプロピルエーテル溶液をHPLCにて分析したところ、収率59%であり、GCにて分析したところ、シス/トランス＝96/4であった。

#### 実施例3

##### 2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 t-ブチル（2a）の製造-3

1-クロロ-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 t-ブチル（シス/トランス＝62/38、3 g、15.4 mmol）とトリオクチルメチルアンモニウムクロリド（1.25 g、20 mmol%）とをヘプタン（6 mL）に溶解し、室温にてその溶液に水素化ホウ素ナトリウム（1.75 g、46.2 mmol）を添加した。添加後、そのままの温度にて、この溶液に水（4.5 mL）を加え、3時間攪拌した。この反応液に水を加えた後、メチル t-ブチルエーテルを加えて抽出し（50 mL×3）、標題化合物（2a）2.22 g（高速液体クロマトグラフィー定量値、収率89%）を含むメチル t-ブチルエーテル溶液を得た。GCにて分析したところ、シス/トランス＝90/10であった。

#### 実施例4

2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 t-ブチル (2a) の製造-4

1-クロロ-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 t-ブチル (シス/トランス=62/38、1g、5.1mmol) とトリオクチルメチルアンモニウムクロリド (415.3mg、20mol%) とをヘプタン (2mL) に溶解し、40℃にてその溶液に水素化ホウ素ナトリウム (583.1mg、15.4mmol) を添加した。添加後、そのままの温度にて、この溶液に0.1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5mL) を加え、7時間攪拌した。この反応液に水を加えた後、メチル t-ブチルエーテルを加えて抽出し (30mL×3)、標題化合物 (2a) 663.7mg (高速液体クロマトグラフィー定量値、収率77%) を含むメチル t-ブチルエーテル溶液を得た。GCにて分析したところ、シス/トランス=91/9であった。

## 実施例5

2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 t-ブチル (2a) の製造-5

0.1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.5mL) を加えた後、24時間攪拌する以外は実施例4と同様にして、標題化合物 (2a) 543.2mg (高速液体クロマトグラフィー定量値、収率66%) を含むメチル t-ブチルエーテル溶液を得た。GCにて分析したところ、シス/トランス=88/12であった。

## 実施例6

2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 t-ブチル (2a) の製造-6

1-クロロ-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 t-ブチル (シス/トランス=62/38、1g、5.1mmol) とトリオクチルメチルアンモニウムクロリド (415.3mg、20mol%) とをトルエン (2mL) に溶解し、40℃にてその溶液に水素化ホウ素ナトリウム (583.1mg、15.4mmol) を添加した。添加後、そのままの温度にて、この溶液に水 (1.5mL) を加え、24時間攪拌した。この反応液に水を加えた後、メチル t-ブチルエーテルを加えて抽出し (30mL×3)、標題化合物 (2a) 477.4mg (高速液体クロマトグラフィー定量値、収率58%) を含むメチル t-ブチルエーテル溶液を得た。GCにて分析したところ、シス/トランス=89/11であった。

## 実施例 7

2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 t-ブチル (2a) の製造-7

1-クロロ-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 t-ブチル (シス/トランス=62/38、1 g、5.1 mmol) とトリオクチルメチルアンモニウムクロリド (415.3 mg、20 mol%) とをシクロペンチルメチルエーテル (2 mL) に溶解し、40℃にてその溶液に水素化ホウ素ナトリウム (583.1 mg、15.4 mmol) を添加した。添加後、そのままの温度にて、この溶液に水 (1.5 mL) を加え、2.4時間攪拌した。この反応液に水を加えた後、メチル t-ブチルエーテルを加えて抽出し (30 mL×3)、標題化合物 (2a) 535.0 mg (高速液体クロマトグラフィー定量値、収率65%) を含むメチル t-ブチルエーテル溶液を得た。GCにて分析したところ、シス/トランス=89/11であった。

## 実施例 8

2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 t-ブチル (2a) の製造-8

溶媒をオクタンに変える以外は実施例7と同様にして、標題化合物 (2a) 609.1 mg (高速液体クロマトグラフィー定量値、収率74%) を含むメチル t-ブチルエーテル溶液を得た。GCにて分析したところ、シス/トランス=89/11であった。

## 実施例 9

2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 t-ブチル (2a) の製造-9

溶媒をヘキサンに変える以外は実施例7と同様にして、標題化合物 (2a) 592.6 mg (高速液体クロマトグラフィー定量値、収率72%) を含むメチル t-ブチルエーテル溶液を得た。GCにて分析したところ、シス/トランス=90/10であった。

## 実施例 10

2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 t-ブチル (2a) の製造-10

1-クロロ-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 t-ブチル (シス/トランス=62/38、1 g、5.1 mmol) とテトラブチルアンモニウム

クロリド (285.6 mg、20 mmol%) とをメチルトーブチルエーテル (3 mL) に溶解し、40℃にてその溶液に水素化ホウ素ナトリウム (583.1 mg、15.4 mmol) を添加した。添加後、そのままの温度にて、この溶液に 0.02 規定塩酸 (1.5 mL) を加え、22 時間攪拌した。この反応液に水を加えた後、メチルトーブチルエーテルを加えて抽出し (30 mL × 3)、標題化合物 (2a) 395.0 mg (高速液体クロマトグラフィー定量値、収率 48%) を含むメチルトーブチルエーテル溶液を得た。GC にて分析したところ、シス/トランス = 92/8 であった。

#### 実施例 11

##### 2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 t-ブチル (2a) の製造-1

1-クロロ-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸 t-ブチル (シス/トランス = 62/38、1 g、5.1 mmol) とテトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェート (349.0 mg、20 mmol%) とをメチルトーブチルエーテル (3 mL) に溶解し、40℃にてその溶液に水素化ホウ素ナトリウム (583.1 mg、15.4 mmol) を添加した。添加後、そのままの温度にて、この溶液に 0.02 規定塩酸 (1.5 mL) を加え、24 時間攪拌した。この反応液に水を加えた後、メチルトーブチルエーテルを加えて抽出し (30 mL × 3)、標題化合物 (2a) 395.0 mg (高速液体クロマトグラフィー定量値、収率 58%) を含むメチルトーブチルエーテル溶液を得た。GC にて分析したところ、シス/トランス = 93/7 であった。

#### 参考例 1

##### (1S, 2S) - 2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸の製造

実施例に従って得られた化合物 (2a) のエタノール溶液 (6.8 mL) に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.8 mL) を加え、50℃にて 12 時間反応させた。反応終了後、室温に冷却後、エタノールを減圧留去した。得られた残渣に氷冷下、1 規定塩酸を pH が 2 以下となるまで加え、メチルトーブチルエーテル (15 mL × 2) にて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧留去し、2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸のラセミ体を得た。このラ

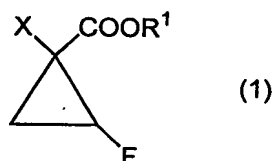
セミ体をメチル *t*-ブチルエーテル (30 mL) に溶解し、室温にて攪拌しながら、(R) - (+) - N-ベンジル- $\alpha$ -メチルベンジルアミン (1.0 当量) を滴下した。析出した 1, 2-シス-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸と (R) - (+) - N-ベンジル- $\alpha$ -メチルベンジルアミンとのジアステレオマー塩をイソプロピルエーテル (45 mL) にて再結晶した (収量: 1.51 g、光学純度: 99% e. e. )。次いで、得られたジアステレオマー塩に 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4.7 mL) を加え、クロロホルムで洗浄し (10 mL  $\times$  2)、水層を 6 規定塩酸 (5 mL) で中和した。中和後、酢酸エチルで抽出し (10 mL  $\times$  3)、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、減圧留去して標題化合物を得た (収量: 478.3 mg、光学純度: 99% e. e. )。

#### 産業上の利用可能性

本発明の製造方法を用いることによって、2-ハロゲン-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの脱ハロゲン化反応の反応時間を従来法に比較して大幅に短縮することができ、特に、工業的製造を想定した装置を使用した場合にも短時間で反応を終了させることが可能となった。また、本発明の製造方法は、反応溶媒としてジメチルスルホキシドを使用しないため、ジメチルスルフィドの発生という問題点も解決された。従って、本発明の製造方法は、ニューキノロン系抗菌剤の合成原料の製造方法として工業的利用が可能である。

## 請 求 の 範 囲

1. 下記式 (1) :



[式中、Xは、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し；R<sup>1</sup>は、炭素数1～8のアルキル基、炭素数6～12のアリール基、炭素数2～8のアルケニル基、または炭素数6～12のアリール基と炭素数1～6のアルキレン基とから構成されるアラルキル基を意味する。] で表わされる化合物に、相間移動触媒の存在下、還元剤を反応させることを特徴とする、2-フルオロシクロプロパン-1-カルボン酸エステルの製造方法。

2. 式 (1) のXが塩素原子である請求項1記載の製造方法。

3. 式 (1) のR<sup>1</sup>が炭素数1～8のアルキル基である請求項1または2記載の製造方法。

4. 炭素数1～8のアルキル基がtert-ブチル基である請求項3記載の製造方法。

5. 相間移動触媒が四級アンモニウム塩である請求項1～4のいずれか1項記載の製造方法。

6. 四級アンモニウム塩がテトラブチルアンモニウムブロミドである請求項5記載の製造方法。

7. 四級アンモニウム塩がテトラブチルアンモニウムクロリドである請求項5記載の製造方法。

8. 四級アンモニウム塩がテトラブチルアンモニウムハイドロゲンサルフェートである請求項5記載の製造方法。

9. 四級アンモニウム塩がトリオクチルメチルアンモニウムクロリドである請求項5記載の製造方法。

10. 還元剤が水素化ホウ素ナトリウムである請求項1～9のいずれか1項記

載の製造方法。



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/000018

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
Int.Cl<sup>7</sup> C07C67/317, 69/74, C07B61/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> C07C67/317, 69/74, 51/377, 61/15, C07B61/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN), REGISTRY (STN), CASREACT (STN), BEILSTEIN (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 6-157418 A (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 03 June, 1994 (03.06.94), (Family: none)	1-10
A	WO 95/4712 A1 (Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 February, 1995 (16.02.95), & EP 712831 A1 & US 5780669 A & JP 7-97353 A	1-10
A	GB 1594224 A (SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ B.V.), 30 July, 1981 (30.07.81), & DE 2802967 A1 & JP 53-92743 A	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
--	--

Date of the actual completion of the international search  
01 April, 2004 (01.04.04)

Date of mailing of the international search report  
20 April, 2004 (20.04.04)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2004/000018

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07C67/317, 69/74, C07B61/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC).)

Int. Cl<sup>7</sup> C07C67/317, 69/74, 51/377, 61/15, C07B61/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), REGISTRY (STN), CASREACT (STN), BEILSTEIN (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 6-157418 A(第一製薬株式会社), 1994.06.03 (ファミリーなし)	1-10
A	WO 95/4712 A1(第一製薬株式会社), 1995.02.16 & EP 712831 A1 & US 5780669 A & JP 7-97353 A	1-10
A	GB 1594224 A(SHELL INTERNATIONALE RESEARCH MAATSCHAPPIJ B. V.), 1981.07.30 & DE 2802967 A1 & JP 53-92743 A	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

- の日の後に公表された文献  
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

01.04.2004

国際調査報告の発送日

20.4.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

松本 直子

4H

9546

電話番号 03-3581-1101 内線 3443